

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. März 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/024452 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 31/46**, 31/137, A61P 11/06, 11/08
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09974
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
6. September 2002 (06.09.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 45 438.4 14. September 2001 (14.09.2001) DE  
102 09 243.5 4. März 2002 (04.03.2002) DE
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LINZ, Günter** [DE/DE]; Eschenweg 6, 88441 Mittelbiberach (DE). **SOYKA, Rainer** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 43, 88400 Biberach (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/024452 A1

(54) Title: NOVEL MEDICAMENTS FOR INHALATION

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTEL ZUR INHALATION

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions based on tiotropium salts and poorly soluble salmeterol salts. The invention also relates to a method for the production of said compositions and to the use thereof for treating diseases of the respiratory tract.

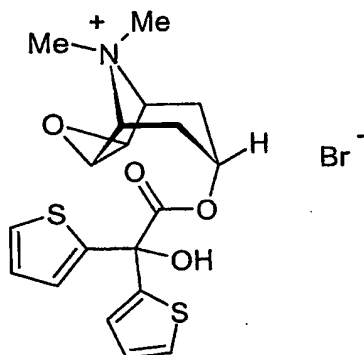
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Tiotropiumsalzen und schwerlöslichen Salzen des Salmeterols, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

## Neue Arzneimittel zur Inhalation

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel zur Inhalation auf der Basis von Tiotropiumsalzen und schwerlöslichen Salzen des Salmeterols, Verfahren zu deren  
5 Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

### Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung Tiotropiumbromid, ein Salz des Tiotropiums, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende  
10 chemische Struktur auf:



Diese Verbindung kann auch durch den chemischen Namen (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-bromid bezeichnet werden und besitzt wertvolle pharmakologische  
15 Eigenschaften. Die Bezeichnung Tiotropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf das freie Kation zu verstehen.

Sie, wie auch andere Salze des Tiotropiums, stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD  
20 (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

Die Applikation von Tiotropiumsalzen erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten)  
25 abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter  
30 Lösungen des Tiotropiumsalzes erfolgen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß ein unerwartet vorteilhafter  
therapeutischer Effekt, insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung  
von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet wird, wenn  
5 ein oder mehrere Tiotropiums Salze (1) in Kombination mit ein oder mehreren  
schwerlöslichen Salmeterolsalzen (2) zur Anwendung gelangen, wobei die  
Salmeterolsalze 2 in Wasser eine Löslichkeit von 0,1 mg/ml oder weniger, bevorzugt  
0,05 mg/ml oder weniger, besonders bevorzugt 0,035 mg/ml oder weniger  
aufweisen. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung zur Anwendung  
10 gelangenden Salmeterolsalze 2 sind insbesondere durch eine hohe lokale  
Verträglichkeit gekennzeichnet.

Hierdurch lassen sich beispielsweise unerwünschte Nebenwirkungen, die häufig bei  
der Applikation von  $\beta$ -Mimetika, wie Salmeterol, am Menschen beobachtet werden  
15 deutlich verringern. Als zentrale Nebenwirkungen von  $\beta$ -Mimetika seien  
beispielsweise allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern,  
Schweißausbrüche und Kopfschmerzen genannt.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittelkombinationen  
20 gekennzeichnet durch den Gehalt an einem oder mehreren, bevorzugt einem  
Tiotropiumsalz (1) in Kombination mit einem oder mehreren, bevorzugt einem  
schwerlöslichen Salmeterolsalz (2), wobei das Salmeterolsalz 2 in Wasser eine  
Löslichkeit von 0,1 mg/ml oder weniger, bevorzugt 0,05 mg/ml oder weniger,  
besonders bevorzugt 0,035 mg/ml oder weniger aufweist.

25 Die Bezeichnung Tiotropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als  
Bezugnahme auf das freie Kation (1') zu verstehen. Eine Bezugnahme auf  
Salmeterol ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf die freie  
Base (2') zu verstehen. Die Herstellung von Salmeterol wurde erstmals in der  
30 britischen Patentschrift GB 2140800 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug  
genommen wird.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner  
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde  
35 Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des  
Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche  
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen  
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.

## 3

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation der beiden Wirkstoff in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer  
5 einzigen Formulierung.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Tiotropiums Salze (1) und ein oder mehrere Salmeterolsalze (2), gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Hierbei können die Wirkstoffe entweder  
10 gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches  
15 neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD durch simultane oder sukzessive Applikation.

25 Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.

30 Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Tiotropiums Salzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Tiotropiums Salzen das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem  
35 Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist das Tiotropiumbromid. Die Tiotropiums Salze 1 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und Hydrate zum Einsatz gelangen. Besonders bevorzugt werden dabei die Hydrate verwendet. Von allen Hydraten der erfindungsgemäß einsetzbaren Tiotropiums Salze 1 wird im

Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt das kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat verwendet, welches in der WO 02/30928 beschrieben ist. Auf diese Internationale Patentanmeldung wird an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen.

5

Unter schwerlöslichen Salzen des Salmeterols 2 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze des Salmeterols verstanden, die in Wasser eine Löslichkeit 0,1 mg/ml oder weniger, bevorzugt 0,05 mg/ml oder weniger, besonders bevorzugt 0,035 mg/ml oder weniger aufweisen.

10

Salmeterol weist ein Chiralitätszentrum auf. Die vorliegende Erfindung umfaßt die Salze 2 in racemischer oder enantiomerenreiner Form. Hierbei kommt sowohl dem (R)- als auch dem (S)-Enantiomer eine besondere Bedeutung zu. Ferner können im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Salze 2 in Form der nicht racemischen Gemische der beiden Enantiomere eingesetzt werden.

15

Die Herstellung der Salmeterolsalze 2 ausgehend von der freien Base des Salmeterols erfolgt gemäß oder in Analogie zu im Stand der Technik für die Bildung von Säureadditionssalzen bekannten Verfahren. Sie beinhaltet die Umsetzung der freien Base Salmeterol 2' mit den entsprechenden Carbonsäuren in geeigneten Lösemitteln, vorzugsweise in organischen Lösemitteln. Hierzu wird die gewünschte Säure vorzugsweise zunächst in einem organischen Lösemittel, besonders bevorzugt einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethylacetat, Methanol, Ethanol, iso-Propanol und Diethylether oder Mischungen davon aufgenommen. Gegebenenfalls können die vorstehend genannten Lösemittel auch in Mischungen mit tert.-Butylmethylether oder Cyclohexan zum Einsatz gelangen. Gegebenenfalls werden die in einem der vorstehend genannten Lösemittel aufgenommenen Säuren unter Erwärmen, vorzugsweise unter Erwärmen bis zur Siedetemperatur des Lösemittels gelöst. Zu dieser Lösung wird Salmeterol 2', gegebenfalls gelöst in einem der vorstehend genannten Lösemittel zugegeben. Aus der erhaltenen Lösung werden die Salze 2 gegebenenfalls unter Abkühlen kristallisiert und isoliert.

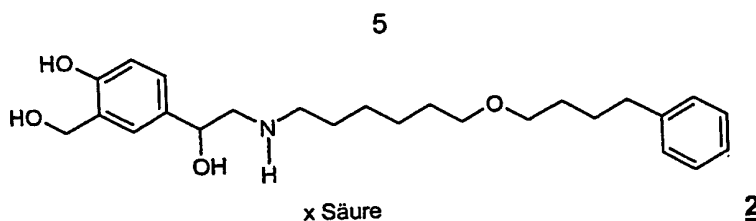
20

25

30

35

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die schwerlöslichen Salmeterolsalze 2



ausgewählt aus der Gruppe:

- 5 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-biphenyl-4-carboxylat-salz;
- 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-chlorsalicylat-salz;
- 10 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,4-dihydroxybenzoat-salz;
- 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2-hydroxy-3-naphtoat-salz;
- 15 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-1-hydroxy-2-naphtoat-salz;
- 20 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-salicylat-salz;

25 Ferner bevorzugt werden erfindungsgemäß als schwerlösliche Salmeterolsalze 2 jene Salze in die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen eingesetzt, die durch Umsetzung der freien Base des Salmeterols 2' mit einer oder mehrerer, bevorzugt einer der nachfolgend genannten Säuren erhalten werden:

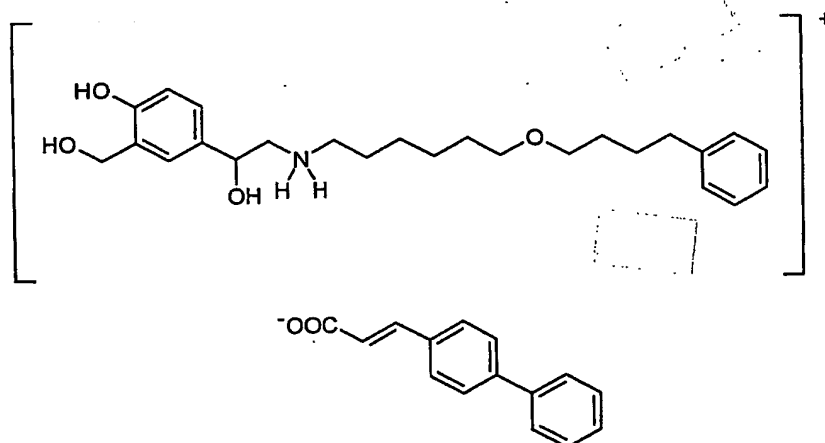
Säure	Lösemittel (zur Salzbildung)	Schmelzpunkt <u>2</u> in °C (gemäß DSC)
2-Hydroxy-1-naphthoesäure	Essigsäureethylester	122
3,5-Dichlorsalicylsäure	Diethylether	108
Furan-2-carbonsäure	Diethylether	80
0,5 x 2,5-Dihydroxy-terephthalsäure	Essigsäureethylester	102
Zimtsäure	Essigsäureethylester	89
Triphenylelessigsäure	Diethylether	116

4-Phenylzimsäure	Essigsäureethylester	109
Biphenyl-2-carbonsäure	Essigsäureethylester	127
4-Trifluormethylzimsäure	Essigsäureethylester	125
9-Fluorenylidenessigsäure	Essigsäureethylester	88
3-(2-Naphthyl)acrylsäure	Essigsäureethylester	97
3-(1-Naphthyl)acrylsäure	Essigsäureethylester	77
1-Naphthoesäure	Essigsäureethylester	120
2,6-Dichlorbenzoesäure	Essigsäureethylester	103
3,4-Dichlorbenzoesäure	Essigsäureethylester	115
3,5-Dichlorbenzoesäure	Essigsäureethylester	110
4-Brombenzoesäure	Essigsäureethylester	115
4-Trifluormethylbenzoesäure	Essigsäureethylester	125
4-Isopropylbenzoesäure	Essigsäureethylester	85-90
4-tert.-Butylbenzoesäure	Essigsäureethylester	95
3-(3-Indolyl)acrylsäure	Essigsäureethylester	113
2,4-Dichlorzimsäure	Essigsäureethylester	138
2,6-Dichlorzimsäure	Essigsäureethylester	82
2,5-Dimethoxy-zimsäure	Essigsäureethylester	88
2-Trifluormethylzimsäure	Essigsäureethylester	94
3-Trifluormethylzimsäure	Essigsäureethylester	92
3-Chlorzimsäure	Essigsäureethylester	90
3,4-Dichlorzimsäure	Essigsäureethylester	116
4-Bromzimsäure	Essigsäureethylester	127
4-Chlorzimsäure	Essigsäureethylester	123
4-Methoxyzimsäure	Essigsäureethylester	98
4-Fluorzimsäure	Essigsäureethylester	113
4-Isopropylzimsäure	Essigsäureethylester	82
4-tert.-Butylzimsäure	Essigsäureethylester	93
2,6-Difluorzimsäure	Essigsäureethylester	77
2,4-Difluorzimsäure	Essigsäureethylester	121
3,4-Difluorzimsäure	Essigsäureethylester	102
2,4,5-Trifluorzimsäure	Essigsäureethylester	120
3,4,5-Trifluorzimsäure	Essigsäureethylester	107
3-Methoxysalicylsäure	Essigsäureethylester	118
4-Methoxysalicylsäure	Essigsäureethylester	113
5-Methoxysalicylsäure	Essigsäureethylester	114
4-Methylsalicylsäure	Essigsäureethylester	116
5-Aminosalicylsäure	Essigsäureethylester/	146

	Isopropanol	
3-Chlorsalicylsäure	Essigsäureethylester	108
5-Sulfosalicylsäure	Essigsäureethylester/ Isopropanol	129
5-Acetylsalicylsäure	Essigsäureethylester	80
3,5-Diiodsalicylsäure	Essigsäureethylester	133
Isochinolin-1-carbonsäure	Essigsäureethylester	105
9-Fluorencarbonsäure	Essigsäureethylester	90
9-Fluorenon-1-carbonsäure	Essigsäureethylester	136
3,5-Diisopropyl-salicylsäure	Essigsäureethylester	115
Diflunisal	Essigsäureethylester	104

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind im Rahmen der  
erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die schwerlöslichen Salmeterol-  
5 Salze 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(44-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-  
phenylcinnamat-Salz 2.1:



10

1.35 g (6 mmol) 4-Phenylzimtsäure wird in 75 mL Essigsäureethylester unter  
Erwärmen zum Rückfluß gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine warme Lösung von  
2.5 g (6 mmol) Salmeterol in 25 mL Essigsäureethylester. Man läßt die Lösung  
15 abkühlen und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Die Suspension wird filtriert, der  
Niederschlag mit Essigsäureethylester und tert.-Butylmethylether gewaschen und im

Vakuum bei 25-30°C getrocknet. Man erhält 3.47 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Schmelzpunkt: 109°C;

In analagoer Art und Weise wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

- 5 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-trifluoromethyl-cinnamat-Salz 2.2;  
Schmelzpunkt: 125°C;
- 10 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,4-dichlor-cinnamat-Salz 2.3;  
Schmelzpunkt: 116 °C;
- 15 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,4-dichlor-cinnamat-Salz 2.4;  
Schmelzpunkt: 183°C;
- 20 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-cinnamat-Salz 2.5;  
Schmelzpunkt: 89°C;
- 25 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-(2-naphthyl)acrylat-Salz 2.6;  
Schmelzpunkt: 97°C;
- 30 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-(1-naphthyl)acrylat-Salz 2.7;  
Schmelzpunkt: 77°C;
- 35 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,6-dichlor-cinnamat-Salz 2.8;  
Schmelzpunkt: 82°C;
- 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,5-dimethoxy-cinnamat-Salz 2.9;  
Schmelzpunkt: 88°C;
- 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2-trifluoromethyl-cinnamat-Salz 2.10;

Schmelzpunkt: 94°C;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-trifluoromethyl-cinnamat-Salz 2.11;

5 Schmelzpunkt: 92°C;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-chlor-cinnamat-Salz 2.12;

Schmelzpunkt: 90°C;

10

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-brom-cinnamat-Salz 2.13;

Schmelzpunkt: 127°C;

15

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-chlor-cinnamat-Salz 2.14;

Schmelzpunkt: 123°C;

7

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-methoxy-cinnamat-Salz 2.15;

20

Schmelzpunkt: 98°C;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-fluor-cinnamat-Salz 2.16;

25

Schmelzpunkt: 113°C;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-isopropyl-cinnamat-Salz 2.17;

Schmelzpunkt: 82°C;

30

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-tert-butyl-cinnamat-Salz 2.18;

Schmelzpunkt: 93°C;

35

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,4-difluor-cinnamat-Salz 2.19;

Schmelzpunkt: 121°C;

10

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,4-difluor-cinnamat-Salz 2.20;

Schmelzpunkt: 102°C;

5 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,4,5-trifluor-cinnamat-Salz 2.21;

Schmelzpunkt: 120°C;

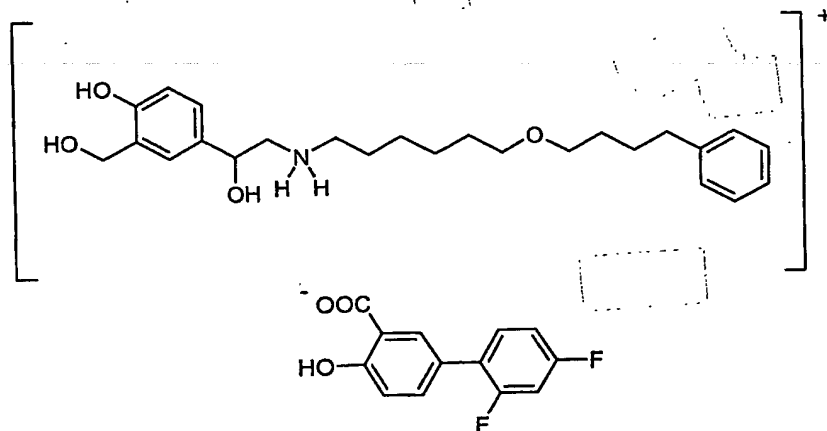
10 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,4,5-trifluor-cinnamat-Salz 2.22;

Schmelzpunkt: 107°C;

Von erfindungsgemäß gleichrangiger Bedeutung sind im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die schwerlöslichen Salmeterol-

15 Salze 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-(2,4-difluorphenyl)salicylat-Salz 2.23:



20 30 g Salmeterol wird unter Erwärmen zum Rückfluß in 300 mL Essigsäureethylester gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 18.3 g 5-(2,4-difluorphenyl)salicylsäure (Diflunisal). Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen. Die Suspension wird abfiltriert, der Niederschlag mit Essigsäureethylester gewaschen und im

25 Vakuum bei 35°C getrocknet. Man erhält 46 g des Titelsalzes als farblosen Feststoff  
Schmelzpunkt: 104°C

In analogoer Art und Weise wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

- 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,5-diisopropyl-salicylat-Salz 2.24;  
Schmelzpunkt: 115°C;
- 5 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-chlor-salicylat-Salz 2.25;  
Schmelzpunkt: 123°C;
- 10 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,5-dichlor-salicylat-Salz 2.26;  
Schmelzpunkt: 108°C;
- 15 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,5-dihydroxyterephthalat-Salz 2.27; (Base : Säure = 1:2).  
Schmelzpunkt: 102°C;
- 20 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-methoxysalicylat-Salz 2.28;  
Schmelzpunkt: 118°C;
- 25 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-methoxysalicylat-Salz 2.29;  
Schmelzpunkt: 113°C;
- 30 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-methoxysalicylat-Salz 2.30;  
Schmelzpunkt: 114°C;
- 35 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-methylsalicylat-Salz 2.31;  
Schmelzpunkt: 116°C;
- 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-aminosalicylat-Salz 2.32;  
Schmelzpunkt: 146°C;
- 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-chlorsalicylat-Salz 2.33;  
Schmelzpunkt: 108°C;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-sulfo-salicylat-Salz 2.34;

Schmelzpunkt: 129°C;

5

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-acetylsalicylat-Salz 2.35;

Schmelzpunkt: 80°C;

10

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,5-diiodsalicylat-Salz 2.36;

Schmelzpunkt: 133°C;

15

In den vorstehend genannten erfindungsgemäßen Salzen liegen die Base Salmeterol und die jeweils zum Einsatz gelangende Säure sofern nichts anderes angegeben ist, im molaren Verhältnis Salmeterol:Säure 1:1 vor.

Die Identität der vorstehend genannten Verbindungen wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie bestätigt.

20

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

25

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Salze 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Salzformen. Den nachfolgend angegebenen Gewichtsverhältnissen wurden daher das Tiotropiumkation 1' sowie die freie Base des Salmeterols 2' zugrunde gelegt. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2' in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 5:1, besonders bevorzugt von 1:35 bis 2:1.

30

Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Arzneimittel, enthaltend die Kombination aus 1' und 2' in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 1:25 bis 1:1, bevorzugt in einem Bereich von 1:10 bis 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:2,5.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1' und Salmeterol 2' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:40; 1:20; 1:11,1; 1:10; 1:5,6; 1:5; 1:2,8; 1:2,5; 1:1,4; 1:1,25; 1,44:1, 1,6:1.

5

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß Tiotropium 1' und Salmeterol 2' gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 5 bis 500µg,

10 erfindungsgemäß bevorzugt von 10 bis 200µg, bevorzugt von 20 bis 100µg, höchst bevorzugt von 30 bis 70µg pro Einmalgabe.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und Salmeterol 2', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 30µg, 35µg, 45µg, 55µg, 60µg, 65µg, 90µg, 105µg, 110µg, 140µg oder

15 ähnliches beträgt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an

20 Tiotropium 1' und Salmeterol 2' enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg 1' und 25µg 2', 5µg 1' und 50µg 2', 5µg 1' und 100µg 2', 5µg 1' und 200µg 2', 10µg 1' und 25µg 2', 10µg 1' und 50µg 2', 10µg 1' und 100µg 2', 10µg 1' und 200µg 2', 18µg 1' und 25µg 2', 18µg 1' und 50µg 2', 18µg 1' und 100µg 2', 18µg 1' und 200µg 2', 20µg 1' und 25µg 2', 20µg 1' und 50µg 2', 20µg 1' und 100µg 2', 20µg 1' und 200µg 2', 36µg 1' und 25µg 2', 36µg 1' und 50µg 2', 36µg 1' und 100µg 2', 36µg 1' und 200µg 2', 40µg 1' und 25µg 2', 40µg 1' und 50µg 2', 40µg 1' und 100µg 2' oder 40µg 1' und 200µg 2' appliziert werden.

25

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 diejenige Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet und in der 2 für eines der besonders bevorzugten Salze 2', das Salmeterol-4-phenylcinnamat (2.1) steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6µg 1 und 38,49µg 2, 6µg 1 und 76,98µg 2, 6µg 1 und 153,96µg 2, 6µg 1 und 307,92µg 2, 12µg 1 und 38,49µg 2, 12µg 1 und 76,98µg 2, 12µg 1 und 153,96µg 2, 12µg 1 und 307,92µg 2, 21,7µg 1 und 38,49µg 2, 21,7µg 1 und 76,98µg 2, 21,7µg 1 und 153,96µg 2, 21,7µg 1 und 307,92µg 2, 24,1µg 1 und 38,49µg 2, 24,1µg 1 und 76,98µg 2, 24,1µg 1 und 153,96µg 2, 24,1µg 1 und 307,92µg 2, 43,3µg 1 und 38,49µg 2, 43,3µg 1 und 76,98µg 2, 43,3µg 1 und

35

153,96µg 2, 43,3µg 1 und 307,92µg 2, 48,1µg 1 und 38,49µg 2, 48,1µg 1 und 76,98µg 2, 48,1µg 1 und 153,96µg 2 oder 48,1µg 1 und 307,92µg 2.

5 Wird in der erfindungsgemäß bevorzugten Kombination aus 1 und 2, in der 2 für  
eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Salze 2, das Salmeterol-4-  
phenylcinnamat-salz (2.1) steht, als Komponente 1 beispielsweise das  
Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt, entsprechen die vorstehend beispielhaft  
genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den  
nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6,2µg 1 und  
10 38,49µg 2, 6,2µg 1 und 76,98µg 2, 6,2µg 1 und 153,96µg 2, 6,2µg 1 und 307,92µg  
2, 12,5µg 1 und 38,49µg 2, 12,5µg 1 und 76,98µg 2, 12,5µg 1 und 153,96µg 2,  
12,5µg 1 und 307,92µg 2, 22,5µg 1 und 38,49µg 2, 22,5µg 1 und 76,98µg 2, 22,5µg  
1 und 153,96µg 2, 22,5µg 1 und 307,92µg 2, 25µg 1 und 38,49µg 2, 25µg 1 und  
76,98µg 2, 25µg 1 und 153,96µg 2, 25µg 1 und 307,92µg 2, 45µg 1 und 38,49µg 2,  
15 45µg 1 und 76,98µg 2, 45µg 1 und 153,96µg 2, 45µg 1 und 307,92µg 2, 50µg 1 und  
38,49µg 2, 50µg 1 und 76,98µg 2, 50µg 1 und 153,96µg 2 oder 50µg 1 und  
307,92µg 2.

20 Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt  
bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in  
inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen insbesondere Inhalationspulver in  
Betracht. Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination  
aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch  
25 der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Die  
erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1  
und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen  
enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt einsetzbaren  
Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert  
30 beschrieben.

**Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen  
aus 1 und 2:**

35 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im  
Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen  
Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen  
Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur

Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

- 10 Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen.
- 15 Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der
- 20 erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert
- 25 werden.

- Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.
- 30 Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die
- 35 neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

- Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein  
5 Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes  
10 Mundstück 12.

- Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis  
15 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1' und 2' genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

- Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden  
20 Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

### Formulierungsbeispiele

- 25 A) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	10,8
Salmeterol-salz (2.1)	35
Lactose	4954,2
Summe	5000

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	21,7
Salmeterol-salz (2.23)	75
Lactose	4903,3
Summe	5000

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Salmeterol-salz (2.1)	80,5
Lactose	4897
Summe	5000

5 4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H <sub>2</sub> O	22,5
Salmeterol-salz (2.23)	95,5
Lactose	4828
Summe	5000

## Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch den Gehalt an einem oder mehreren Tiotropiumsalsen (1) in Kombination mit einem oder mehreren schwerlöslichen Salmeterolsalzen (2), wobei die Salmeterolsalze 2 in Wasser eine Löslichkeit von 0,1 mg/ml oder weniger aufweisen.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus den Säureadditionssalzen des Salmeterols 2' mit einer der nachstehend genannten Säuren: 2-Hydroxy-1-naphthoesäure, 3,5-Dichlorsalicylsäure, Furan-2-carbonsäure, 2,5-Dihydroxy-terephthalsäure, Zimtsäure, Triphenylelessigsäure, 4-Phenylzimtsäure, Biphenyl-2-carbonsäure, 4-Trifluormethylzimtsäure, 9-Fluorenylidenessigsäure, 3-(2-Naphthyl)acrylsäure, 3-(1-Naphthyl)acrylsäure, 1-Naphthoesäure, 2,6-Dichlorbenzoesäure, 3,4-Dichlorbenzoesäure, 3,5-Dichlorbenzoesäure, 4-Brombenzoesäure, 4-Trifluormethylbenzoesäure, 4-Isopropylbenzoesäure, 4-tert.-Butylbenzoesäure, 3-(3-Indolyl)acrylsäure, 2,4-Dichlorzimtsäure, 2,6-Dichlorzimtsäure, 2,5-Dimethoxy-zimtsäure, 2-Trifluormethylzimtsäure, 3-Trifluormethylzimtsäure, 3-Chlorzimtsäure, 3,4-Dichlorzimtsäure, 4-Bromzimtsäure, 4-Chlorzimtsäure, 4-Methoxylimtsäure, 4-Fluorzimtsäure, 4-Isopropylimtsäure, 4-tert.-Butylimtsäure, 2,6-Difluorzimtsäure, 2,4-Difluorzimtsäure, 3,4-Difluorzimtsäure, 2,4,5-Trifluorzimtsäure, 3,4,5-Trifluorzimtsäure, 3-Methoxysalicylsäure, 4-Methoxysalicylsäure, 5-Methoxysalicylsäure, 4-Methylsalicylsäure, 5-Aminosalicylsäure, 3-Chlorsalicylsäure, 5-Sulfosalicylsäure, 5-Acetylsalicylsäure, 3,5-Diiodsalicylsäure, Isochinolin-1-carbonsäure, 9-Fluorencarbonsäure, 9-Fluorenon-1-carbonsäure, 3,5-Diisopropyl-salicylsäure oder Diflunisal.

- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Salzen:

- 5 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-phenylcinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-trifluoromethyl-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,4-dichlor-cinnamat-Salz;  
10 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,4-dichlor-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-(2-naphthyl)acrylat-Salz;  
15 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-(1-naphthyl)acrylat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,6-dichlor-cinnamat-Salz;  
20 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,5-dimethoxy-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2-trifluoromethyl-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-trifluoromethyl-cinnamat-Salz;  
25 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-chlor-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-brom-cinnamat-Salz;  
30 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-chlor-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-methoxy-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-fluor-cinnamat-Salz;  
35 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-isopropyl-cinnamat-Salz;  
4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-tert-butyl-cinnamat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,4-difluor-cinnamat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,4-difluor-cinnamat-Salz;

5 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,4,5-trifluor-cinnamat-Salz;

und

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,4,5-trifluor-cinnamat-Salz.

10

6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Salzen:

15 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-(2,4-difluorphenyl)salicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,5-diisopropyl-salicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-chlor-salicylat-Salz;

20 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,5-dichlor-salicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-2,5-dihydroxyterephthalat-Salz (Base : Säure = 1:2);

25 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-methoxysalicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-methoxysalicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-methoxysalicylat-Salz;

30 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-4-methylsalicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-aminosalicylat-Salz;

35 4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3-chlorsalicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-sulfo-salicylat-Salz;

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-5-acetylsalicylat-Salz;

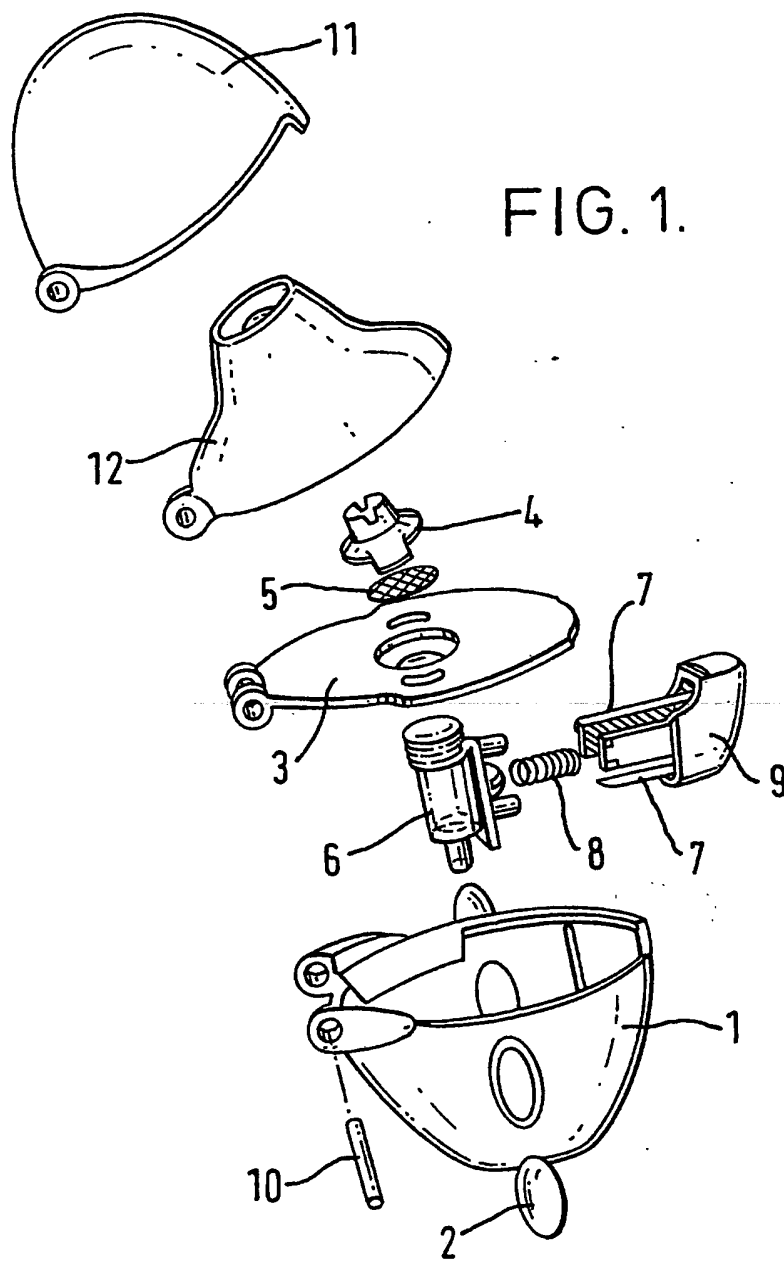
und

4-Hydroxy- $\alpha^1$ -[[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-3,5-diiodsalicylat-Salz.

- 5 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von Tiotropium 1' zu Salmeterol 2' in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1 liegen.
- 10 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1' und 2' von 0,01 bis 1000µg, bevorzugt von 0,1 bis 200µg entspricht.
- 15 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines für die Inhalation geeigneten Pulvers vorliegt.
- 20 10) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinandenthält.
- 25 11) Inhalationspulver nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 30 12) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 10 oder 11.
- 13) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 14) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 35 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma oder COPD.

1 / 1

FIG. 1.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/09974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/46 A61K31/137 A61P11/06 A61P11/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;NAGEL JUERGEN (DE); SCHMELZER CHRIS TE) 16 May 2002 (2002-05-16) Seiten 17-22, Ansprüche 1-3	1-3, 7-15
X	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOZUNG KARL HEINZ (DE); WALLAND ALEXA) 23 November 2000 (2000-11-23) cited in the application Seite 10, zweite Zubereitungsform, Ansprüche 7, 11	1-3, 7-15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 2002

Date of mailing of the international search report

19/12/2002

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentean 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, O

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No  
PCT/EP 02/09974

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	REES P J: "BRONCHODILATORS IN THE THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY JOURNALS LTD., SHEFFIELD,, GB, vol. 7, no. 7, 1998, pages 135-149, XP000937584 ISSN: 1025-448X ganzes Dokument -----	1-15
A	BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 19, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 ganzes Dokument -----	1-15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

... rmation on patent family members

International Application No  
PCT/EP 02/09974

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0238154	A	16-05-2002	DE	10056104 A1	23-05-2002
			AU	2791002 A	21-05-2002
			WO	0238154 A1	16-05-2002
<hr/>					
WO 0069468	A	23-11-2000	DE	19921693 A1	16-11-2000
			AU	4754500 A	05-12-2000
			BG	106095 A	28-06-2002
			BR	0010498 A	26-02-2002
			CN	1350465 T	22-05-2002
			CZ	20014055 A3	13-02-2002
			WO	0069468 A1	23-11-2000
			EP	1178832 A1	13-02-2002
			HU	0201103 A2	28-09-2002
			NO	20015359 A	02-11-2001
			SK	16372001 A3	05-03-2002
			TR	200103233 T2	22-04-2002
			US	2002115681 A1	22-08-2002
			US	6455524 B1	24-09-2002
			US	6433027 B1	13-08-2002
<hr/>					

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/46 A61K31/137 A61P11/06 A61P11/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 02 38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;NAGEL JUERGEN (DE); SCHMELZER CHRISTE) 16. Mai 2002 (2002-05-16) Seiten 17-22, Ansprüche 1-3 ---	1-3, 7-15
X	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOZUNG KARL HEINZ (DE); WALLAND ALEXA) 23. November 2000 (2000-11-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 10, zweite Zubereitungsform, Ansprüche 7, 11 --- -/--	1-3, 7-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Dezember 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kleidernigg, O

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	REES P J: "BRONCHODILATORS IN THE THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY JOURNALS LTD., SHEFFIELD,, GB, Bd. 7, Nr. 7, 1998, Seiten 135-149, XP000937584 ISSN: 1025-448X ganzes Dokument -----	1-15
A	BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 19, Nr. 10, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 ganzes Dokument -----	1-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/09974

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0238154 A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
		AU 2791002 A	21-05-2002
		WO 0238154 A1	16-05-2002
WO 0069468 A	23-11-2000	DE 19921693 A1	16-11-2000
		AU 4754500 A	05-12-2000
		BG 106095 A	28-06-2002
		BR 0010498 A	26-02-2002
		CN 1350465 T	22-05-2002
		CZ 20014055 A3	13-02-2002
		WO 0069468 A1	23-11-2000
		EP 1178832 A1	13-02-2002
		HU 0201103 A2	28-09-2002
		NO 20015359 A	02-11-2001
		SK 16372001 A3	05-03-2002
		TR 200103233 T2	22-04-2002
		US 2002115681 A1	22-08-2002
		US 6455524 B1	24-09-2002
		US 6433027 B1	13-08-2002